

268249

P.- 21.056
Nº 490/3º Div/E



268249

MEMORIA DESCRIPTIVA

Para solicitar

PATENTE DE INVENCION

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de LES LABORATOIRES FRANCAIS DE CHIMIO-
therapie, entidad francesa, establecida en 35, Boulevard des Inva-
lides, Paris, Francia.

por:

" PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTEROI-
DES POLIHIDROXILADOS "

La presente invención, en cuya realización han
participado los Sres. Daniel MERTIN, Lucien REDELEC, y -
Antoine LOCATELLI, tiene por objeto un procedimiento de
preparación de esteroides polihidroxilados, y más parti-
5 cularmente del 3 α , 21-di-hidroxi 11-oxo 20,20 bis-hidro-
ximetil 5 β -preguano (1).- Este compuesto se distingue
por una actividad farmacodinámica interesante, y notable-
mente como dilatador de la coronaria.- La actividad del
producto se ha determinado según el método de LANGENDORFF,
10 sobre el corazón aislado del conejo.- Esta propiedad -

268249



permite utilizarlo ventajosamente, entre otros, en el tratamiento de la prevención de las cardiopatías provocadas por un riego insuficiente de las coronarias.

Según el procedimiento de preparación del compuesto I, objeto de la invención, se somete el 3α -hidroxil-11, 21-dioxo 5β -pregneno (II), a la acción del Percol en un disolvente miscible con el agua, como la dimetilformamida, y en presencia de un agente alcalino, por ejemplo cal, obteniéndose el 3α , 21-dihidroxi 11-oxo 20, 20-bis-(hidroximetil) 5β -pregneno (I), que se puede transformar en esteres de los ácidos orgánicos o minerales, es a:

el tetranitrato del 3α , 21-dihidroxi 11-oxo 20, 20-bis-hidroxi-metil 5β -pregneno (III);

el 3α -acetoxi 21-dihidroxi 11-oxo 20, 20-bis-hidroximetil 5β -pregneno (IV);

el trinitrato de 3α -acetoxi 21-dihidroxi 11-oxo 20, 20-bis-hidroximetil 5β -pregneno (V). F = 132-133°C

el 3α -hidroxil 20, 20-bis-nitrato metil 11-oxo 21-nitrato 5β -pregneno (3 sulfato de potasio); F = 205-206°C (300)

El ejemplo siguiente ilustra la invención; no presenta ningún carácter limitativo.

E J E M P L O

Preparación del 3α , 21-dihidroxi 11-oxo 20, 20-bis-(hidroximetil) (5β)-pregneno (I)

Se introducen 1,35 g. de 3α -hidroxil 11, 21-dioxo (5β)-pregneno (II), en 25 cc. de dimetilformamida, se calienta a 52°C y con agitación, se añaden 20 cc. de Percol al 20% y 0,5 g. de cal pulverizada.- La temperatura se mantiene durante 2 horas a 50°C, se añaden aún 1,7 g. de cal

268249



y se calienta durante 2 horas a 55°C.- Se enfría, se añaden 50 cc. de agua y se acidifica hasta pH 2 por adición de ácido clorhídrico normal.- Se extrae con acetato de etilo, se lavan los extractos con ácido clorhídrico N/10, con agua, con bicarbonato y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad a vacío.- El residuo se recoge en 5 cc. de cloroformo y se deja cristalizar.- Se aspira a la trampa y se seca obteniéndose 0,27 g. (14%) de 3 α , 21-dihidroxi 11-oxo 20,20-bis-(hidroximetil) (5 β)-pregnano (I), P.F.=244 \pm 2 y 243-249 \pm 2 C. $\frac{1}{D} = +400 \pm 1$ (c=0,5%-etanol).- El producto puede ser igualmente obtenido a partir del 3 α -acetoxi 11, 21-dioxo (5 β)-pregnano.- El modo operatorio es el mismo; se aísla como producto intermedio el 3 α -acetoxi 21-dihidroxi 11-oxo 20,20-bis-(hidroximetil) (5 β)-pregnano, que se saponifica por tratamiento en potasa alcohólica.

El 3 α , 21-dihidroxi 11-oxo 20,20-bis-(hidroximetil) (5 β)-pregnano (I) el cual, así como su homólogo 3 α -acetilado, no ha sido descrito todavía, se presenta bajo la forma de finas agujas incoloras insolubles en éter, acetona, benceno y cloroformo, solubles en dimetilformamida, poco soluble en alcohol y en dioxano.

Analisis:	C ₂₇ H ₄₄ O ₅	394,53
Calculado:	C% 70,01	H% 9,71
Encontrado:	69,9	9,7

Derivado acetilado en 3: P.F.= 193-195 \pm 2 y 212 \pm 2 C.

El compuesto de partida II, se ha preparado según el procedimiento descrito en la solicitud de patente del _____ a nombre _____

263249



de la Sociedad peticionaria, titulada: "PROCEDIMIENTO DE
PREPARACION DE ESTEROS DE POLIHIDROXILADOS"

La nitración del compuesto I, se efectúa, se-
gún el método descrito en la patente nº 264.451, que con-
siste en hacer actuar una mezcla de ácido nítrico fumante
y anhídrido acético, a baja temperatura, sobre un de-
rivado de bis-hidroximetil pregnano,

Esta solicitud, que corresponde a la presenta-
da en Francia, el 16 de Junio de 1960, bajo el número -
PV. 330.184, se acoge a los beneficios del artículo 51 -
del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se
presentan para que sean objeto de ésta Patente de Inven-
ción en España, por VEINTI años, son los siguientes:

1º.- Procedimiento de preparación del 3α , -
21-dihidroxi 11-oxo 20,20-bis-(hidroximetil) 5β -pregna-
no y sus ésteres, que se caracteriza porque se somete el
 3α -hidroxi 11, 21- dioxo 5β -pregnano, a la acción del
forol en un disolvente miscible con el agua, como la di-
metilformamida, y en presencia de un agente alcalino, co-
mo la cal, obteniéndose el compuesto buscado, el cual,
se puede transformar en ésteres de los ácidos orgánicos



268249

o minerales, tales como los nitratos

22.- Procedimiento según el punto 1, en el cual la nitración se realiza por acción de la mezcla de ácido nítrico fumante anhídrido acético.

5 23.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ESTERCOLES POLINITRATADOS"

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de cinco hojas escritas por una sola de sus caras.

Madrid,

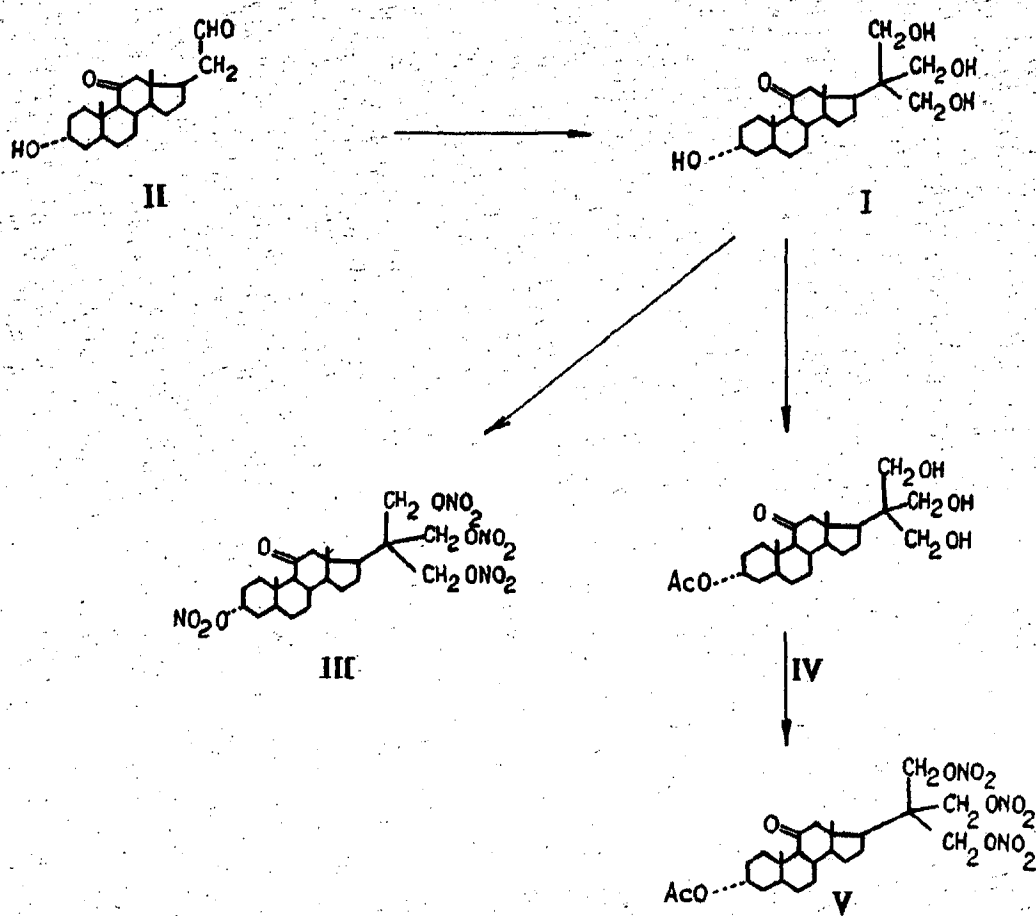
P.A.

Carl

E.P.G. *ho*



268249



Ulla